



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁵ : A61K 31/505, 9/18, 47/32 A61K 47/34	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/06115 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Juni 1990 (14.06.90)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01425 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: P 38 39 825.7 25. November 1988 (25.11.88) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Straße 1, D-1000 Berlin 41 (DE). WEICKGENANT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE). (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01425 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: P 38 39 825.7 25. November 1988 (25.11.88) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Straße 1, D-1000 Berlin 41 (DE). WEICKGENANT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE). (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01425 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: P 38 39 825.7 25. November 1988 (25.11.88) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Straße 1, D-1000 Berlin 41 (DE). WEICKGENANT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE). (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: PREPARATIONS OF OXYPURINOL AND/OR ITS ALKALI OR ALKALINE EARTH SALTS (54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN DES OXIPURINOLS UND/ODER SEINER ALKALI- ODER ERDALKALISALZE (57) Abstract <p>Preparations of oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts in non-crystalline form contain the active ingredient in the form of a solid dispersion with pharmacologically acceptable additives. They dissolve more rapidly and more completely than oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts. They can be used to manufacture drugs with high bioavailability of the active ingredient oxypurinol.</p> (57) Zusammenfassung <p>Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form enthalten den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen. Sie weisen eine raschere und höhere Löslichkeit auf als Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze. Sie können verwendet werden zur Herstellung von Arzneimitteln mit hoher Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Oxipurinol.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali-
oder Erdalkalisalze

Oxipurinol (4,6-Dihydroxypyrazolo<3,4-d>pyrimidin) stellt den aktiven Hauptmetaboliten des für die Gichttherapie bekannten Allopurinols dar. Oxipurinol ist in Wasser und Verdauungssäften schwer löslich, weshalb es bislang wegen der damit verbundenen unzureichenden Resorbierbarkeit praktisch in der Therapie keinen Eingang gefunden hat.

Aus der DE-OS 37 07 999 ist die Verwendung von Oxipurinol zur Verminderung von Zellschäden, und zwar in Form einer injektablen Darreichungsform, bekannt. Die orale Anwendung dieser Präparationen nach dem Stand der Technik ist nicht erwähnt und wegen der bei diesen Formen vorherrschenden pH-Werten von bis zu pH 12 wegen der zu erwartenden Verätzungen nach oraler Einnahme auch nicht praktikabel.

Alkali- und Erdalkalisalze des Oxipurinols weisen eine verbesserte Löslichkeit gegenüber der Säure auf. Wässrige Lösungen von Oxipurinol-Natrium-Monohydrat weisen beispielsweise einen pH-Wert von 9,5 auf und lassen Konzentrationen bei 25°C von etwa 1,5% zu. Derartige pH-Werte sind jedoch unphysiologisch.

Unter physiologischen Verhältnissen, d.h. bei pH-Werten von etwa 1,0 bis 7,5, wie sie im menschlichen Verdauungstrakt vorherrschen, ist die Löslichkeit nach wie vor unzureichend. Insbesondere die Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols und seiner Salze ist gering. So wurde die Löslichkeit des Oxipurinol-Natrium-Monohydrats in 0,1 N Salzsäure, was in etwa der Acidität des nüchternen Magens entspricht, mit etwa 43 mg/l nach 5 Minuten (etwa 0,004%) bzw. 142 mg/l (etwa 0,014%) nach 60 Minuten bestimmt.

Unter Lösungsgeschwindigkeit wird dabei im Sinne der vorliegenden Erfindung die Masse Substanz verstanden, die in einer bestimmten Zeit gelöst wird. Unter Löslichkeit wird hingegen die Masse Substanz verstanden, die in einer Masse bzw. einem bestimmten Volumen Lösungsmittel klar gelöst ist.

Die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneimittelstoffes sind für dessen Anflutung im systemischen Kreislauf und damit für das Ausmaß der Bioverfügbarkeit geschwindigkeitsbestimmend.

Die Erfindung hat sich somit die Aufgabe gestellt, die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols zu verbessern.

Diese Aufgabe kann überraschend einfach gelöst werden durch Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion enthalten mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10, vorzugsweise im Verhältnis 1:1 bis 1:4.

Es werden Zubereitungen erhalten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß das darin enthaltene Oxipurinol eine Lösungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert zwischen 1,0 und 7,5 von mehr als 100 mg/l pro 5 Minuten besitzt.

Besonders bevorzugt sind Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die terminale Löslichkeit des darin enthaltenen Oxipurinols über der Sättigungskonzentration liegt und länger als eine Stunde aufrechterhalten wird.

Diese Zubereitungen können gewünschtenfalls auch weitere Wirkstoffe enthalten oder mit diesen vermischt vorliegen.

5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt dadurch, daß Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze zusammen mit den Hilfsstoffen gegebenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels gelöst werden oder in einer Hilfsstoffschmelze aufgelöst werden und die erhaltenen Schmelzen oder Lösungen abgekühlt und/oder eingetrocknet werden.

10

Als Lösungsmittel wird vorzugsweise Wasser verwendet.

15 Als pharmakologisch unbedenkliche Hilfsstoffe kommen prinzipiell alle Hilfsstoffe in Frage, die entweder aufgeschmolzen oder mit Hilfe eines Lösungsmittel gelöst werden können, wobei solche Hilfsstoffe bevorzugt sind, in deren Schmelzen oder Lösungen auch Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze in erheblichem Umfang gelöst werden können. Werden derartige

20 Schmelzen oder Lösungen rasch abgekühlt und/oder eingetrocknet, so entstehen Feststoffdispersionen oder sogenannte "feste Lösungen", in denen das Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht

25

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt beispielsweise dadurch, daß der Wirkstoff und die Hilfsstoffe miteinander aufgeschmolzen und durch Ausgießen zu Platten, Abtropfen auf gekühlte Unterlagen zu Perlen, Eingießen in vorgezogene Blisternäpfe oder

30 Sprüherstarrung abgekühlt werden. Diese Schmelzen können gegebenenfalls auch direkt in Kapseln eindosiert werden.

5 Besonders einfach und schonend erfolgt die Herstellung durch Zugabe eines Lösungsmittels. Als Lösungsmittel kommen prinzipiell alle leicht entfernbaren organischen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische wie Alkohole und Alkohol-Wasser-Gemische in Frage. Ökologisch und ökonomisch besonders bevorzugt ist Wasser als Lösungsmittel.

10 Die Herstellung der Lösungen kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß zunächst nur der Wirkstoff in dem Lösungsmittel vorgelöst wird und dann eine Lösung der Hilfsstoffe zugemischt wird. Es ist auch möglich, den Wirkstoff nachträglich in eine Lösung des Hilfsmittels einzubringen. Das Entfernen des Lösungsmittels erfolgt anschließend durch Verdunsten, Verdampfen im Vakuum, 15 durch Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung.

Bevorzugte Hilfsstoffe zur Herstellung der Feststoffdispersionen sind Polyethylenglykole mit mittleren Molekulargewichten von 200 bis etwa 35.000, Polyvinylpyrrolidon (z.B. Kollidon^R 17, 25, 30, 90), Polyvinylacetat, Mischpolymerisate aus Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat (z.B. Kollidon^R VA 64), Polyvinylalkohole unterschiedlichster Verseifungsgrade, Cellulosederivate wie Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, 25 Hydroxypropylmethylcellulose, Acrylsäurederivate wie Polyacrylsäure (z.B. Carbopol^R), wobei die Hilfsstoffe allein oder als Mischung eingesetzt werden. Besonders bevorzugte Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole und Polyvinylpyrrolidone. Gegebenenfalls werden zusätzlich noch Tenside oder Netzmittel zugesetzt. Das Verhältnis Oxipurinol oder eines seiner Salze zu den verwendeten Hilfsstoffen beträgt 1:0,2 bis 1:10, wobei 30 Verhältnisse von über 1:0,8 besonders bevorzugt sind, insbesondere wenn eine Feststoffdispersion erhalten

werden soll, die frei von restlichen kristallinen Anteilen ist. Besonders bevorzugt werden somit Verhältnisse von 1:1 bis 1:4, um Arzneiformen herzustellen, die von der Masse oder den Abmessungen her die Verabreichung erleichtern, da besonders große Arzneiformen nicht die gewünschte Patientenkompliance gewährleisten.

5 Die getrockneten oder erstarrten Feststoffdispersionen können entweder direkt dosisgerecht für die orale Verabreichung, beispielsweise in Form von Kapseln, abgeteilt werden oder zusammen mit weiteren Hilfsstoffen wie Füllstoffen, Zerfallsförderern, Netzmitteln, Gleit- und

10 Schmiermitteln zu Tabletten verpreßt werden. Gegebenenfalls erhalten derartige Tabletten einen Überzug aus beispielsweise Acrylsäure- oder Cellulosederivaten, dem Pigmente und Farbstoffe zugemischt werden können. Werden bei hoher Dosierung große Arzneiformen hergestellt,

15 die die Einnahme erschweren könnten, wie beispielsweise Tabletten, so erhalten diese eine oder mehrere Teilungskerben, so daß Bruchstücke der Arzneiform oder Teildosen verabreicht werden können.

20 Selbstverständlich lassen sich die Feststoffdispersionen aus Oxipurinol und/oder seinen Alkali- oder Erdalkalisalzen auch mit weiteren Wirksubstanzen zu Kombinationspräparaten verarbeiten, beispielsweise mit Benzbromaron. Des weiteren können auch Arzneiformen hergestellt werden, die Oxipurinol bevorzugt in Form einer Mischung aus Feststoffdispersion und kristallinem Wirkstoff enthalten.

25

30 Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Feststoffdispersionen aus Oxipurinol oder seinen Salzen besteht darin, zu den vorbeschriebenen Lösungen bzw. Schmelzen vor dem Trocknen oder Erstarren weitere Hilfsstoffe zuzugeben, die beispielsweise die Tablettierfähigkeit der Feststoffdispersion verbessern oder die Zerfallbar-

keit der Arzneiform beschleunigen. Derartige Hilfsstoffe sind solche, die zur Bildung einer Feststoffdispersion keinen oder nur geringen Beitrag leisten, wie beispielsweise mikrokristalline Cellulose, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Lactose, Stärke usw. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels oder nach dem Erstarren wird ein Gemisch der Dispersion mit diesen Hilfsstoffen erhalten, welches nach bekannten Verfahren zu den genannten Arzneiformen verarbeitet werden kann.

Feststoffdispersionen der vorbeschriebenen Art oder daraus hergestellte Arzneiformen setzen den Wirkstoff in Kontakt mit natürlichen oder künstlichen Verdauungssäften in einem pH-Bereich von etwa 1,0 bis 7,5, also pH-Bereichswerten, wie sie im menschlichen Verdauungstrakt vorherrschen, rasch frei. Insbesondere ist die Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols oder eines seiner Salze im stark sauren Bereich, nämlich bei pH-Werten von etwa 1,0 bis 2,0, also Verhältnissen, wie sie im nüchternen Zustand im Magen vorherrschen können, gegenüber den reinen Wirkstoffen um ein Mehrfaches erhöht, wobei diejenige Menge gelöster Wirkstoff als Maß für die Lösungsgeschwindigkeit gilt, die nach 5 Minuten Verweilzeit im Prüfmedium gelöst vorliegt.

Die Löslichkeit eines Feststoffes ist unter normierten Bedingungen eine Stoffkonstante. Für Oxipurinol-Natrium-Monohydrat wurde beispielsweise gefunden, daß die maximale Löslichkeit nach 24 Stunden bei etwa 280 mg/l Lösungsmittel liegt, um nach weiteren 24 Stunden langsam wieder abzufallen. Somit kann die Löslichkeit des Oxipurinol-Natrium-Monohydrats als Stoffkonstante mit etwa 260 mg/l festgelegt werden. Mit der erhöhten Lösungsgeschwindigkeit der erfindungsgemäßen Zubereitungen geht parallel eine erhöhte Löslichkeit einher, die zu übersättigten Lösungen führt. Es war deshalb überraschend

festzustellen, daß sich aus den erfindungsgemäßen Zubereitungen eine erhöhte "terminale Löslichkeit" ergibt, die zumindest mehrere Stunden aufrechterhalten wird, um erst dann entsprechend der Löslichkeit als Stoffkonstante wieder bis zum Sättigungsgrad der Lösung abzufallen.

5

Durch die erhöhte Lösungsgeschwindigkeit und erhöhte "terminale Löslichkeit" des Oxipurinols bzw. seiner Salze kann der Wirkstoff schnell und in hohem Maße resorbiert werden. Er ist entsprechend gut bioverfügbar. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind demnach bestens geeignet zur Verwendung in Arzneimitteln zur Behandlung der Hyperurikämie bzw. der Gicht.

10

In den nachfolgenden Beispielen sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen, ihre Herstellung und ihre Verwendung näher erläutert.

15

20

25

30

B e i s p i e l 1

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	6,0 g
Polyethylenglycol	
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000)	18,0 g
Polyvinylpyrrolidon	
(Kollidon ^R 25)	6,0 g
Destilliertes Wasser	96,0 g

Polyethylenglycol und Kollidon^R werden in Wasser vorge-
löst. Unter Erwärmen wird das Oxipurinol-Salz gelöst.
Die praktisch klare Lösung wird im Vakuum zur Trockne
eingedampft.

Es entstehen glasige Produkte, die nach mikroskopischer
Beurteilung keine Kristalle enthalten.

B e i s p i e l 2

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	2,0 g
Polyvinylalkohol	
(Mowiol ^R , Typ 8-88)	2,0 g
Polyethylenglykol	
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000)	1,0 g
Destilliertes Wasser	40,0 g

Nacheinander werden Polyvinylalkohol, Polyethylenglykol
und das Oxipurinol-Salz unter Erwärmen in Wasser ge-
löst. Nach dem Abdampfen des Wassers im Vakuum entsteht
ein glasiges, praktisch kristallfreies Produkt.

B e i s p i e l 3

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	1,0 g
Destilliertes Wasser	30,0 g

Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat
(Kollidon^R VA 64) 1,0 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000) 1,0 g

5 Oxipurinol wird in Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird die klare Lösung zur Trockne eingedampft.

B e i s p i e l 4

10

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat 5,0 g
Destilliertes Wasser 250,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat
15 (Kollidon^R VA 64) 2,5 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 10000) 2,5 g

20 Oxipurinol wird in Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird die klare Lösung im Sprühtrockner in einem Heißluftstrom von ca. 150°C getrocknet.

B e i s p i e l 5

25

Oxipurinol (freie Säure) 5,0 g
Destilliertes Wasser 100,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat
30 (Kollidon^R VA 64) 1,0 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000) 1,0 g

Oxipurinol wird in Wasser bei 95°C gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol erfolgt im Vakuum Eindampfen zur Trockne.

B e i s p i e l 6

5	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	0,5 g
	Destilliertes Wasser	50,0 g
	Hydroxypropylcellulose	2,0 g

10 Oxipurinol wird in Wasser bei 80°C gelöst. Die Cellulose wird in der Lösung suspendiert und unter Rühren abkühlen gelassen. Die klare Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft.

B e i s p i e l 7

15	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	10,0 g
	Destilliertes Wasser	50,0 g
	Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat	
20	(Kollidon ^R VA 64)	5,0 g
	Polyethylenglykol	
	(Mittl. Mol.-Gewicht 10000)	5,0 g
	Mikrokristalline Cellulose	
25	(Avicel ^R PH 102)	20,0 g

30 Oxipurinol wird in Wasser bei 70°C gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird in die klare Lösung die mikrokristalline Cellulose eingerührt. Die Suspension wird im Vakuum zur Trockne eingedampft.

B e i s p i e l 8

	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	5,0 g
	Destilliertes Wasser	250,0 g
	Polyvinylpyrrolidon/Polyvi-	
	nylacetat-Mischpolymerisat	
5	(Kollidon ^R VA 64)	2,5 g
	Polyethylenglykol	
	(Mittl. Mol.-Gewicht 10000)	2,5 g

10 Die Herstellung der Feststoffdispersion erfolgt analog
Beispiel 3.

	Feststoffdispersion	3,00 g
	Quervernetztes Polyvinyl-	
	pyrrolidon	
15	(Polyplasdone ^R XL)	1,50 g
	Stearinsäure	0,06 g
	Hochdisperse Kieselsäure	
	(Aerosil ^R 200)	<u>0,09 g</u>
		4,65 g

20

Die Oxipurinol-haltige Feststoffdispersion wurde mit
den angegebenen Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten
mit einem Gehalt von 150 mg Wirkstoff verpreßt. 2 Ta-
25 bletten, entsprechend 300 mg Oxipurinol-Natrium-Monohy-
drat, wurden auf Freisetzung des Wirkstoffes geprüft.

Die erfindungsgemäßen Formen wurden im Vergleich zu
feingemörsertem, kristallinem Oxipurinol-Natrium-Mono-
hydrat auf ihre Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit
30 geprüft.

Prüfmodell:

Dissolution-Tester: United States Pharmacopöe (USP XXI)

Prüfmedium: 0,1 N-Salzsäure

Prüfvolumen: 1000 ml

Prüftemperatur: 37°C

5 Umdrehungs-
geschwindigkeit: 90 U/min.

10 Die Messungen erfolgten spektralphotometrisch bei
245 nm. Die Meßergebnisse sind aus der nachfolgenden
Tabelle 1 ersichtlich.

15

20

25

30

Tabelle 1:

Gelöste Menge Wirkstoff in mg/Liter (kumulierte Werte) aus:

	Vergleich	Bsp. 1 1. Versuch	Bsp. 1 2. Versuch	Bsp. 1 3. Versuch	Bsp. 4	Bsp. 7	Bsp. 8
5 Min.	43	228	434	360	350	357	255
10 Min.	62	245	429	380	384	388	267
20 Min.	88	262	-	-	417	409	278
30 Min.	115	266	406	377	413	411	285
45 Min.	126	-	384	-	402	409	285
60 Min.	142	270	-	381	407	411	289
180 Min	207	-	340	374	404	393	287
24 Std.	280	276	246	-	-	-	-
48 Std.	263	-	-	-	-	-	-

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen setzen demnach den darin enthaltenen Wirkstoff gegenüber dem Vergleich bereits nach einer Meßzeit von 5 Minuten beschleunigt frei, so daß sich die Lösungsgeschwindigkeit beispielhaft von etwa 43 mg/5 min. auf etwa 430 mg/5 min. steigern läßt. Entsprechend hoch ist die terminale Löslichkeit, da der Wirkstoff nicht sofort wieder rekristallisiert, sondern im gelösten Zustand während seiner Verweilzeit im Magen und oberen Verdauungstrakt ausreichend lange zur Resorption zur Verfügung steht.

Darüber hinaus belegen die Ergebnisse aus Tabelle 2, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch in dem beanspruchten pH-Wert-Bereich von etwa 1,0 bis 7,5 eine der kristallinen Form überlegenen Löslichkeit aufweisen.

Tabelle 2:

Löslichkeit gemäß Bsp. 1 (3. Versuch) in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Zeit im Vergleich zu kristallinem Wirkstoff (Werte in mg/Liter)

Zeit	pH-Wert	pH = 1.5		pH = 3.0		pH = 4.5		pH = 6.5	
		krist.	Feststoff-dispersion	krist.	Feststoff-dispersion	krist.	Feststoff-dispersion	krist.	Feststoff-dispersion
5 Minuten		43	360	81	382	85	435	243	502
10 Minuten		62	380	110	402	110	431	261	528
60 Minuten		143	381	222	398	243	423	290	562

- 16 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion enthalten mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10, vorzugsweise im Verhältnis 1:1 bis 1:4.
2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das darin enthaltene Oxipurinol eine Lösungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert zwischen 1,0 und 7,5 von mehr als 100 mg/l pro 5 Minuten besitzt.
3. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die terminale Löslichkeit des darin enthaltenen Oxipurinols über der Sättigungskonzentration liegt und länger als eine Stunde aufrechterhalten wird.
4. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Wirkstoffe enthalten oder mit diesen vermischt vorliegen.
5. Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10, vorzugsweise im Verhältnis 1:1 bis 1:4, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels gelöst wird oder in einer Hilfsstoffschmelze aufgelöst wird und die erhaltenen Schmelzen oder Lösungen unter Vermeidung von Rekristallisationen abgekühlt und/ oder eingetrocknet werden.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Wasser verwendet wird.

7. Verwendung von Zubereitungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von enteral applizierbaren Arzneimitteln.

5

8. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Hyperurikämie und der Gicht.

10

15

20

25

30